

Cel projektu: Pozytonowa Tomografia Emisyjna (PET) jest rutynowo stosowana w szpitalach m.in. do diagnostyki raka. Podczas obrazowania PET pozyton emitowany przez radionuklid anihiluje z elektronem w ciele pacjenta bezpośrednio lub poprzez tworzenie metastabilnego atomu pozytonium. W ludzkim ciele atomy pozytonium powstają w około 40% przypadków anihilacji pozytonu z elektronem. Pozytonium to atom złożony z elektronu i pozytonu. Jako obiekt zbudowany z materii i antymaterii nie jest stabilny, lecz anihiluje głównie na dwa lub trzy fotony. Średni czas życia pozytonium i stosunek szybkości jego rozpadu na dwa i trzy fotony zależy od środowiska molekularnego, w którym wytwarzane jest pozytonium. Obrazowanie pozytonowe można zdefiniować jako metodę rekonstrukcji właściwości pozytonium (takich jak średni czas życia, prawdopodobieństwo powstania i stosunek szybkości rozpadu na 3-fotony i 2-fotony) w funkcji położenia w obrazowanym obiekcie. Dwa lub trzy fotony z rozpadu pozytonium służą do rekonstrukcji rozkładu gęstości anihilacji. Jednak czas życia pozytonium można określić tylko wtedy, gdy podany radionuklid emituje dodatkowo kwant gamma (emiter trójfotonowy) niosący informację o czasie powstania pozytonium. Informacje zawarte w obrazach pozytonowych dotyczą wielkości pustych przestrzeni wewnątrzcząsteczkowych i stężenia w nich cząsteczek bioaktywnych i różnią się jakościowo od obrazów anatomicznych i morfologicznych uzyskiwanych za pomocą tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI).

Głównym celem proponowanego projektu jest weryfikacja i rozwój metody obrazowania pozytonowego poprzez zastosowanie opracowanych radiofarmaceutyków receptorowych znakowanych ^{44}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ i ^{72}As do trójfotonowej pozytonowej tomografii emisyjnej oraz opracowanie metod selekcji i analizy danych, które umożliwią obrazowanie wielofotonowe i pozytonowe za pomocą nowo opracowanego modułowego detektora J-PET.

Powody podjęcia tematyki projektu: Według Światowej Organizacji Zdrowia choroby nowotworowe to druga przyczyna zgonów na świecie. Obrazowanie pozytonowe to obiecująca metoda poprawy swoistości diagnostycznej poprzez umożliwienie oceny patologii tkanek *in vivo*. Dotychczasowe badania wykazały różnice między czasem życia pozytonium w komórkach prawidłowych i rakowych. Wyniki te wskazują, że obrazowanie pozytonowe może być przydatne do oceny zmian tkankowych na poziomie molekularnym, zanim doprowadzą one do zmian funkcjonalnych i morfologicznych. Ponadto niedawno wykazano, że czas życia pozytonium zmienia się liniowo wraz ze stężeniem tlenu w cieczach organicznych, co wskazuje na jego potencjał do wykrywania i ilościowego określania hipoksji. Rozpoznanie stopnia niedotlenienia guza ma kluczowe znaczenie w planowaniu terapii onkologicznej. Pierwsze obrazy pozytonowe zostały wykonane w laboratorium za pomocą prototypu Jagiellońskiego PET z wykorzystaniem radionuklidu ^{22}Na . Radionuklid ^{22}Na po emisji pozytonu przemienia się we wzbudzone jądro ^{22}Ne , które następnie ulega deekscytacji poprzez emisję kwantu gamma. ^{22}Na jest izotopem stosunkowo długo żyjącym (okres półtrwania 2,6 roku), dlatego nie nadaje się do podawania do organizmu człowieka. W związku z tym istnieje potrzeba opracowania metod fizyki jądrowej do tworzenia izotopów beta-plus charakteryzujących się średnim czasem życia rzędu godzin, które dodatkowo emitują kwant gamma i które mogą być przyłączane do bioligandów z wysokim powinowactwem do receptorów umiejscowionych w komórkach rakowych. Zidentyfikowaliśmy skand-44 i arsen-72 jako najbardziej obiecujące izotopy do rozwoju obrazowania trójfotonowego.

Opis badań: Badania będą prowadzone na Uniwersytecie Warszawskim (UW), w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej (ICHTJ) oraz na Uniwersytecie Jagiellońskim (UJ): UW opracuje metody wydajnej produkcji izotopów ^{44}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ i ^{72}As . UW będzie również produkować i dostarczać te izotopy do badań prowadzonych w ICHTJ i UJ. ICHTJ opracuje metody skutecznego przyłączania izotopów ^{44}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ i ^{72}As do ligandów (np. PSMA, DOTATATE, trastuzumab, affibody ANTI-HER) oraz będzie pracować nad określeniem powinowactwa do receptora i internalizacją zsyntetyzowanych radiobiokoniugatów. ICHTJ będzie również produkować i dostarczać radiofarmaceutyki do obrazowania trójfotonowego fantomów za pomocą modułowego tomografu J-PET w UJ. UJ opracuje metody rekonstrukcji obrazu trójfotonowego i przeprowadzi testy na fantomach wypełnionych znacznikami znakowanymi izotopami ^{18}F , ^{22}Na , ^{44}Sc , $^{44\text{m}}\text{Sc}$ i ^{72}As .

Spodziewane efekty: Oczekiwany efektem naukowym będzie opracowanie metod preparatyki tarcz wykorzystywanych do produkcji radioizotopów skandu i arsenu, a także odpowiednich do nich uchwytów tarcz i głowic tarcz, umożliwiających ich długotrwałe naświetlanie prądami mierzonymi w dziesiątkach mikroamperów wiązką jonów dostarczaną przez tzw. cyklotrony medyczne. Przeprowadzone w ramach projektu badania chemiczne pozwolą na syntezę nowych radiobiokoniugatów opartych na innowacyjnych radionuklidach $^{44\text{g}}\text{Sc}$, $^{44\text{m}}\text{Sc}$ i ^{72}As . Oprócz zastosowań w metodzie trój-fotonowego PET, mogą być również stosowane w standardowych systemach 2-fotonowych PET. Metody obrazowania pozytonowego zostaną opracowane i przetestowane z nowymi znacznikami trójfotonowymi oznaczonymi izotopami skandu-44 i arsenu-72.